

**PATENT ABSTRACTS OF JAPAN**(11)Publication number : **04-074135**(43)Date of publication of application : **09.03.1992**

(51)Int.Cl.

**A61K 45/00  
A61K 31/557  
A61K 31/70  
A61K 37/02  
A61K 37/02  
A61K 37/24**(21)Application number : **02-185942**(71)Applicant : **KANEGAFUCHI CHEM IND CO LTD**(22)Date of filing : **13.07.1990**(72)Inventor : **YAMAMOTO KOZO  
KISHIDA HIDEYUKI  
HIDAKA TAKAYOSHI****(54) EYE DROP COMPOSITION**

(57)Abstract:

**PURPOSE:** To provide the title composition effectively having anti-amnesic effects, containing as active ingredient a REM sleep inducer or neuropeptide.

**CONSTITUTION:** The objective composition containing 1- 100 mg/l of (A) a REM sleep inducer (e.g. uridine, glutathione, sleep-promoting substance, prostaglandin D2, delta sleep-inducing peptide, piperidine, vasotocin, somatostatin, progesterone) or (B) a neuropeptide (e.g. vasopressin, oxytocin, neurotensin, vasoactive enteropeptide, neuropeptide Y, cholecystokinin, thyrotropic hormone-releasing hormone, enkephaline, nerve growth factor). The present composition will enable said components A and B to be acted directly on the center; such action has been impossible through oral administration.

## ⑫ 公開特許公報(A) 平4-74135

⑤ Int. Cl.<sup>5</sup>

識別記号

庁内整理番号

④ 公開 平成4年(1992)3月9日

A 61 K 45/00  
31/557  
31/70  
37/02  
37/24

AAE  
AAM  
ABL

8415-4C  
7252-4C  
9164-4C  
8317-4C  
8317-4C  
8317-4C

審査請求 未請求 請求項の数 3 (全6頁)

④ 発明の名称 点眼組成物

② 特 願 平2-185942

② 出 願 平2(1990)7月13日

⑦ 発 明 者 山 本 光 三 兵庫県高砂市西畑1丁目15番15号  
⑦ 発 明 者 岸 田 秀 之 兵庫県加古川市別府町新野辺1429-43  
⑦ 発 明 者 日 高 隆 義 兵庫県神戸市垂水区本多聞2丁目21-8  
⑦ 出 願 人 鐘淵化学工業株式会社 大阪府大阪市北区中之島3丁目2番4号  
⑦ 代 理 人 弁理士 朝日奈 宗太 外2名

## 明 細 書

## 1 発明の名称

点眼組成物

## 2 特許請求の範囲

- 1 レム睡眠誘発物質または神経ペプチドを有効成分とする点眼用組成物。
- 2 前記レム睡眠誘発物質がウリジン、グルタミン酸、スリーププロモーティングサブスタンス(SPS)、プロスタグランジンD<sub>2</sub>、デルタ睡眠誘発ペプチド、ヒペリジン、バソトシン、ソマトスタチン、プロゲステロンおよびこれらの誘導体からなる群より選ばれた少なくとも1種である請求項1記載の組成物。
- 3 前記神経ペプチドがバソプレッシン、オキシトシン、ニューロテンシン、血管活性腸管ペプチド、ニューロペプチドY、コレシストキニン、甲状腺刺激ホルモン放出ホルモン、キョートルフィン、ダイノルフィン、エンド

ルフィン、エンケファリン、神経成長因子およびこれらの誘導体からなる群より選ばれた少なくとも1種である請求項1記載の組成物。

## 3 発明の詳細な説明

## [産業上の利用分野]

本発明は抗健忘効果を有する点眼組成物に関し、さらに詳しくは、レム睡眠誘発物質または神経ペプチドを有効成分として含有する点眼組成物に関する。

## [従来の技術]

高齢者人口の増加に伴い、痴呆が老人医療のうちに多きなウエイトを占めるに至っているが、いまだにその治療法は確立されていない。脳代謝賦活剤、脳血流改善剤、トランキライザーおよびコリン作動薬などの薬物療法がこれまで試みられているが、その効果は満足しうるものということができず、この分野における新しい薬剤の開発が望まれてきた。

一方記憶の保持に睡眠、とくに睡眠の1相で

あるレム睡眠（逆説睡眠）が重大な関与をしていることが示唆されている。たとえば動物に学習させたあとではレム睡眠が増加すること、ラットから実験的にレム睡眠を奪うと記憶が障害されること、またヒトではレム睡眠時間が70才以上の高齢になると急激に減少することおよび精神遅滞児や高齢者では知能に障害が起これとレム睡眠が減少することなどから、レム睡眠が記憶の固定に必要な因子であることは明らかである。したがってレム睡眠を増加せしめる薬物は学習能力および記憶の保持能力を増大させる作用を有する可能性が考えられるが、従来の睡眠薬は逆にレム睡眠を抑制し、それが原因と考えられる健忘を誘発するばあいがあり前記目的に使用することはできない。そこで近年報告のある生体由来のレム睡眠誘発物質に記憶障害改善作用が期待されている。

また脳内にはレム睡眠誘発物質以外にも、いくつかの記憶障害改善作用を有する神経ペプチドが存在する。たとえばアルギニンバソプレッ

シン(AVP)は記憶の保持に関与すると考えられている神経ペプチドの一つで、中脳の視床下部の一領域である視交叉上角で加齢と共に減少すること（ローゼンダールら、ブレイン・リサーチ(Brain Research), 409:259(1987)）およびアルツハイマー型老人痴呆患者の視交叉上角でAVPが特異的に減少していること（スワーズら、ブレイン・リサーチ(Brain Research), 342:37(1985)）が報告されている。近年、AVPの分解酵素であるプロリルエンドペプチダーゼの阻害剤により脳内のAVP量を増加せしめ老人痴呆の健忘を改善しようという試みが精力的に進められている。しかしながら、このような酵素の阻害剤による方法は副作用を伴いやすく危険性が高い。したがって投与により直接的に視交叉上角中のAVP量を増加させることができれば、アルツハイマー病などの痴呆症に有効な治療法となりうる。またアルツハイマー病患者の脳では他にソマトスタチン、 $\beta$ -エンドルフィン、副腎皮質刺激ホルモン放出ホルモンなどの

神経ペプチドが減少しているとの報告もあり、これら神経ペプチドの補充により治療効果が期待できる。

〔発明が解決しようとする課題〕

しかし、従来のレム睡眠誘発物質や神経ペプチドの臨床適用には投与経路に問題があった。これらの物質の有効性は脳内へ直接投与したばあいにのみ強く認められる。他に腹腔内または皮下への大量投与により有効であるとの報告がいくつかあるがこれらの物質は内因性であるため体内で容易に代謝を受け、脳内における作用領域に到達しにくいという致命的な欠点を有するのでこれらの投与経路は簡便でも実際的でもない。さらにこれらの物質の中には消化管などの末梢器官に対しても強い作用を有するものがあり、薬物の長期連続投与が予測される老人痴呆への適用はこれまで不可能であった。

したがって、本発明は前記のような従来の課題を解決するものであり、その目的は老人痴呆患者などの健忘を改善しうるレム睡眠誘発物質

または神経ペプチドを含む薬剤を提供することにある。また他の目的は、安全でありかつ患者の家族が容易に使用しうる前記薬剤を提供することにある。

〔課題を解決するための手段〕

本発明者らは、前記目的を達成すべく鋭意研究を重ねた結果、レム睡眠誘発物質や神経ペプチドが健忘症治療に有効であって、これらを点眼投与するときは抗健忘効果が効率的に発揮されうることを見出し、本発明を完成するに至った。

すなわち、本発明はレム睡眠誘発物質または神経ペプチドを有効成分とする点眼組成物に関する。

〔実施例〕

本発明において、レム睡眠誘発物質とはレム睡眠を誘発する内因性の（生体由来の）物質をさし、その具体例としてはたとえば、ウリジン、グルタチオン、スリーププロモーターサブスタンス（SPS）、プロスタグランジンD<sub>2</sub>

(PGD<sub>2</sub>)、デルタ睡眠誘発ペプチド(DSIP)、ビペリジン、バソトシン、ソマトスタチン、プロゲステロン、2-オクチル-ガンマ-プロモアセトアセテート(ガンマブロム)、メラトニンなどがあげられる。なお前記化合物のうち、SPSは断眠ネズミの脳から精製された睡眠誘発物質で、その一部としてすでにウリジンと酸化型グルタチオンが同定されているが、その他の成分はなお未知で現在構造解析中である。

またここで神経ペプチドとは視床下部に分布するペプチド性情報伝達物質をさし、その具体例としてはたとえば、バソプレッシン、オキシトシン、ニューロテンシン、ニューロペプチドY、P物質、血管活性腸管ペプチド(VIP)、コレシストキニン(CCK)、甲状腺刺激ホルモン放出ホルモン(TRH)、ダイノルフィン、エンドルフィン、エンケファリン、ソマトスタチン、神経成長因子、ボンベシン、黄体化ホルモン放出ホルモン、副腎皮質刺激ホルモン放出ホルモン、成長ホルモン放出ホルモン、メラニン細胞刺激

チドを含む点眼剤がえられる。

本発明の点眼剤の投与方法としては、たとえばレム睡眠誘発物質を含む点眼剤は就寝前に1回、神経ペプチドを含む点眼剤は1日に3回程度、それぞれ両眼に1～数滴滴下するのが好ましい。

本発明によりえられる点眼剤を投与すると、点眼剤に含まれるレム睡眠誘発物質または神経ペプチドは網膜の神経節細胞に取り込まれ、神経伝導路(網膜視床下部投射)の神経細胞中の物質の輸送システム(軸索流)を介して、脳内の視交叉上角へと輸送されると考えられる。この視交叉上角は睡眠、食欲などを調節している視床下部の一部で、とくに哺乳類においては生物時計が存在する部位である。点眼投与されたレム睡眠誘発物質はこの部位に作用して直接的または間接的にレム睡眠を誘発し、健忘を改善するものと考えられる。また神経ペプチドの抗健忘作用の機序については現在のところ不明であるが、後述するようにTRHが皮下投与したば

ホルモン、副腎刺激ホルモンなどがあげられる。

これらの物質の点眼剤中における濃度は該物質の種類により異なるが、通常1～100 μg/Lの割合で点眼剤中に含まれる。

本発明の点眼組成物中には必要に応じて、等張化剤、緩衝剤および保存剤のような点眼剤に通常用いられる添加剤ならびに該物質の作用を増強させるための添加剤が含まれる。前記等張化剤としては塩化ナトリウムなどが、緩衝剤としてはホウ酸、リン酸一水素ナトリウム、リン酸二水素ナトリウムなどが、そして保存剤としては塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、クロロブタノールなどがあげられる。前記作用増強のための添加剤としては分解酵素阻害剤および増粘剤などがあげられる。前記添加剤の量はそれぞれ使用される薬剤および各添加剤の種類に応じて決定される。

前記点眼組成物を滅菌精製水に溶解することによるかあるいは、水に溶解後滅菌処理することにより、レム睡眠誘発物質または神経ペプ

タイの500分の1の低濃度で効くことから、末梢性の作用ではなく前記の輸送メカニズムによる中枢性の作用と考えられる。

前記眼球の網膜と視床下部の間に存在する網膜視床下部投射についてはムーアら、ジャーナル・オブ・コンパラティブ・ニューロロジー(J. Comp. Neur.), 146:1(1972)により報告されている。また西野は眼球内に、分子量約4万の酵素である西洋ワサビのペルオキシダーゼ(組織化学的に染色可能なのでトレーサーとしてよく用いられる)を注入すると網膜の神経節細胞に取り込まれ、軸索流により視床下部へと輸送されることを報告している(「続・バイオリズムとその機構」(講談社サイエンティフィク) 203～214頁(1978)参照)。

本発明の組成物を用いた点眼剤を投与したばあい、前記作用機序の他に該物質がその他の神経伝導路を介して視床下部またはその他の脳域へ輸送されることや、該物質が網膜などの神経に直接的に作用して発現することもあると考えられる。

たとえば、CCK、TRH、VIP、ソマトスタチン、エンケファリンなど神経ペプチドの多くは網膜に存在することが知られており、網膜や眼球に分布する神経に対して作用している可能性もある。

つぎに実施例をあげて本発明の点眼組成物をさらに詳細に説明するが本発明はこれらの実施例のみに限定されるものではない。

#### (試験方法)

実験は、明暗の二部屋に仕切った箱よりなるマウス用受動回避試験実験装置（小原医科産業）を用いて行なった。すなわち暗室（高さ 8 cm、底辺 5 cm、斜辺 9.5 cm、長さ 14 cm の逆台形の箱）は黒色プラスチック製の外箱により遮光され、床には電気刺激を与えるためのステンレス製グリッドが施されており暗室内に設置されているフォトビームが遮られると一定時間後に通電される。一方、25 cm 上方より 60 W の電球で照された透明プラスチック製の明室（暗室と同じ形で長さ 18 cm の箱）には暗室との間にギロチンドア

で開閉可能な直径 3 cm の円形出入口を設けた。このような明暗箱を用いて以下の順序で実験を行なった。

あらかじめ明暗箱に馴化した ddY 系雄性マウス（5 週令、体重 25～35 g）を明室内に入れてギロチンドアを開けた。マウスが暗室内に移行してフォトビームを横切ってから 3 秒後に、四肢に床グリッドより 0.3 mA の電気ショックを 3 秒間流した（獲得試行）。マウスが明室へ飛び出して来た直後ドアを閉めて明室より取り出しホームケージに戻した。24 時間後、マウスを再び明室内に入れギロチンドアを開けてから完全に暗室内に入るまでの時間を反応潜時として最大 300 秒まで測定した（保持試行）。

健忘は生理食塩水に溶解したシクロヘキシミド 120 mg/kg を獲得試行の 10 分前に皮下投与して誘発させた。被験薬物はすべて 0.1 % ウシ血清アルブミン (BSA) を含んだ生理食塩水に溶解し、電気ショック直後に片目につき約 5  $\mu$ l ずつ計 10  $\mu$ l を点眼投与した。さらに対照群には

0.1 % BSA を含んだ生理食塩水を同量点眼投与した。

また便宜的に、保持試行において 100 秒より長い反応潜時を示したマウスの使用動物数に対する割合を、記憶率としてパーセントで表した。実施例 1（マウスの実験的記憶障害に対するレム睡眠誘発物質点眼投与の効果）

レム睡眠誘発物質をマウス 1 匹当たり 10  $\mu$ l（片目につき 5  $\mu$ l）点眼投与した結果を第 1 表に示す。

シクロヘキシミド無処置対照群のマウスはほとんど前日の電気ショックを忘れておらず学習は成立しているが、シクロヘキシミド投与対照群では記憶障害が顕著である。

しかし、学習直後にプロスタグランジン D<sub>2</sub> (PGD<sub>2</sub>)、ウリジン、酸化型および還元型グルタチオン、ピペリジン、デルタ睡眠誘発ペプチド (DSIP)、アルギニンバソトシン (AVT) およびプロゲステロンを 100  $\mu$ M の濃度で点眼投与すると、反応潜時ならびに記憶率において明らかな

改善作用が認められた。またソマトスタチン、メラトニンおよびピペリジンの誘導体であるピペコリン酸投与群の記憶率にも改善傾向があった。しかしセロトニンとその前駆体であるトリプトファンにはなんら記憶改善作用が認められなかった。

[以下余白]

第 1 表

シクロヘキシミド誘発健忘に対するレム睡眠誘発物質の効果 (投与量: 10 $\mu$ g / マウス)						
化合物	濃度 ( $\mu$ M)	シクロ ヘキシミド	使用 動物数	反応潜時 (秒)	記憶率 (%)	
対照群	生理食塩水	-	19	213	84	
	生理食塩水	+	16	31	6	
レム 睡眠 誘 発 物 質	ビペリジン	100	+	6	223	83
	ビベコリン酸	100	+	4	50	25
	PGD <sub>2</sub>	100	+	4	159	50
	ウリジン	100	+	4	118	25
	酸化型グルタチオン	100	+	6	157	67
	還元型グルタチオン	100	+	6	187	83
	プロゲステロン	100	+	4	155	50
	DSIP	100	+	4	156	50
	AVT	100	+	4	142	50
	ソマトスタチン	100	+	6	69	33
	セロトニン	100	+	4	30	0
	トリプトファン	100	+	4	31	0
	メラトニン	100	+	4	57	25

改善作用が認められた。

本実験におけるTRHの投与量は、皮下投与したばあいの最小有効濃度10mg/kg(山崎ら、「薬物・精神・行動」3:127～136頁(1983)参照)の約500分の1程度であった。

[以下余白]

実施例2(マウスの実験的記憶障害に対する神経ペプチド点眼投与の効果)

視床下部に分布する神経ペプチドを実施例1と同様に点眼投与した結果を第2表に示す。これら神経ペプチドのうちバソプレッシン、ダイノルフィン、エンドルフィン、エンケファリンおよびコレシストキニンにはいくつかの分子種があるが、それぞれ代表的と考えられるものを選択し実験に供した。

実施例1と同様にシクロヘキシミド投与により顕著な記憶障害が起きているが、学習直後にアルギニンバソプレッシン(AVP)、オキシトシン、ニューロテンシン、ニューロペプチドY、血管活性腸管ペプチド(VIP)、コレシストキニンオクタペプチド(CCK-8)、甲状腺刺激ホルモン放出ホルモン(TRH)、キョートルフィン、ダイノルフィンA、 $\beta$ -ネオエンドルフィンおよびメチオニン・エンケファリン(Met-エンケファリン)、神経成長因子(NGF)を点眼投与すると、反応潜時ならびに記憶率において明らかな

第 2 表

シクロヘキシミド誘発健忘に対する神経ペプチドの効果 (投与量: 10 $\mu$ g / マウス)						
化合物	濃度 ( $\mu$ M)	シクロ ヘキシミド	使用 動物数	反応潜時 (秒)	記憶率 (%)	
対照群	-	-	14	201	100	8
生理食塩水	-	+	16	39	6	
生理食塩水	-	+	16	39	6	
AVP	100	+	7	183	71	
オキシトシン	100	+	4	135	75	
ニューロテンシン	100	+	4	174	75	
ニューロペプチドY	10	+	4	178	50	
P物質	100	+	4	62	0	
VIP	10	+	4	142	50	
CCK-8	100	+	4	156	50	
TRH	100	+	4	133	50	
キョートルフィン	100	+	4	168	67	
ダイノルフィンA	100	+	5	213	60	
$\beta$ -ネオエンドルフィン	100	+	5	158	60	
Met-エンケファリン	100	+	4	193	50	
NGF	100	+	4	99	50	

実施例 1 および 2 において用いた総ての被検化合物の眼瞼および眼球に対する影響について検討した。投与直後および 24 時間後の 2 回にわたって異常行動、悲鳴、瞬目反応、眼瞼浮腫、角膜混濁、潜出物、出血などの有無を肉眼的に観察したが、いずれの場合も異常は認められず、対照群に対していかなる変化も見出せなかった。また 100  $\mu$ M ウリジンを ICR マウス 6 匹に 2 週間連続点眼投与したが対照群と比べて体重増加量に変化はなく、眼球および各臓器に肉眼的変化は認められなかった。したがってこれらの化合物を有効成分として含む点眼用組成物は安全性が高いと考えられる。

〔発明の効果〕

レム睡眠誘発物質または神経ペプチドを有効成分とする本発明の点眼用組成物を含む点眼剤を使用することにより、従来経口投与などでは不可能だった、中枢へ直接的に該物質を作用させることが可能となる。したがって安全なレム睡眠誘発物質または神経ペプチドを簡便な方法

により安価に投与することが可能となる。

特許出願人

鐘淵化学工業株式会社

代理人 弁理士

朝日奈宗太 ほか 2 名

